Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Würzburg
Direktor: Professor Dr. H. A. Kühn

UNTERSUCHUNGEN ZUM THERAPEUTISCHEN WERT DER HÄMOPERFUSION ÜBER AKTIVKOHLE BEI NICHT SCHLAFMITTELBEDINGTEN INTOXIKATIONEN.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Brigitte Weydt

aus Würzburg

Würzburg, den 15. Februar 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543521_0014

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Würzburg
Direktor: Professor Dr. H. A. Kühn

UNTERSUCHUNGEN ZUM THERAPEUTISCHEN WERT DER HÄMOPERFUSION ÜBER AKTIVKOHLE BEI NICHT SCHLAFMITTELBEDINGTEN INTOXIKATIONEN.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Brigitte Weydt

aus Würzburg

Würzburg, den 15. Februar 1980

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. Hennemann

Korreferent: Professor Dr. H. A. Kühn

Dekan: Professor Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 17.7.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	2
Methodik	4
Kasuistische Berichte	
I. Paraquatvergiftung	8
II. Gammexanvergiftung	16
III. Digoxinvergiftung	21
Diskussion	25
Zusammenfassung	28
Tabellen	29
Literatur	33

Einleitung

Die selektive Elimination definierter Giftstoffe aus dem Blut des Patienten mit exogener oder endogener Intoxikation gehört zu den erklärten Zielen der verschiedensten medizinischen Fachrichtungen. Den Methoden der Hämo- und Peritonealdialyse sind erfahrungsgemäß durch physicochemische Eigenschaften der Toxine (Wasserlöslichkeit, Lipoidlöslichkeit, Eiweißbindung usw.) enge Grenzen gesetzt.

Ein revolutionierender Durchbruch auf dem Sektor der aktiven Toxinelimination gelang Yatzidis 1964 (83) mit einem Versuch, die adsorptiven Eigenschaften von Holzkohle der medizinischen Technologie zugänglich zu machen. Mit diesem Konzept wurde eine neue Ära der Entgiftungstechnik eingeleitet. Sie läuft heute unter dem Sammelbegriff " Hämoperfusion ".

Initiale Schwächen der Hämoperfusion waren Kohleembolien und Pyrogenreaktionen. Sie sind heute durch veränderte Herstellungsverfahren überwunden. - Trotzdem wäre es vermessen, zu sagen, daß wir heute die Idealvorstellung einer Entgiftung des Patienten ohne Nebenwirkungen bereits erreicht haben. Durch verbesserte Adsorbentien und Beschichtungsverfahren (9, 10, 11, 12, 22, 24, 28, 31, 32, 56, 59, 65, 66, 67, 80, 84) haben wir die Nebenwirkungen minimiert, ohne sie aber auf Null zu reduzieren (40).

Man muß sich in diesem Zusammenhang vor Augen halten, daß die verwendeten Resine, Öle oder Kohlepräparationen nach physicochemischen Gesetzen Stoffe aus dem Blut adsorbieren, ohne sich darum zu kümmern, was der behandelnde Arzt aus dem Blut entfernt haben möchte und was nicht.

Leugnen läßt sich allerdings nicht, daß die Hämoperfusion über acrylhydrogelbeschichtete Pflanzenkohle zumindest die Behandlung schwerer Schlafmittelvergiftungen revolutioniert hat (9, 19, 28, 32, 36, 37, 38, 39, 59, 67, 71, 80).

Suizidale Vergiftungen waren schon immer ein beliebtes Studienobjekt der Entgiftungstechnologie. Die Substanzen, mit denen der Suizid versucht wird, sind jedoch modischen Trends unterworfen (2).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, festzustellen, inwieweit Substanzen, die nicht der pharmakologischen Gruppe der Schlafmittel angehören, durch Hämoperfusion aus dem Organismus entfernt werden können.

Die Untersuchungen erfolgten am Patienten. Demgemäß war auch die Selektion der Suizidgifte dem Zufall unterworfen.

Untersucht wurden:

Ein Patient mit Paraquatvergiftung,
eine Patientin mit Gammexanvergiftung und
eine Patientin mit Digoxinvergiftung.

Allen Patienten gemeinsam war die Einnahme eines Vielfachen der sicher tödlichen Dosis in suizidaler Absicht. Diskutiert wird im Rahmen der Arbeit die Wertigkeit der Hämoperfusion in der Therapie dieser Vergiftungen.

Methodik

1. Technik der Hämoperfusion

Bei allen drei Patienten wurde der Gefäßzugang durch unilaterale Kanülierung von Arteria und Vena femoralis in Seldinger-Technik (70) geschaffen. Verwendet wurde dazu der Leader Cath Code Nr. 120.20 der Firma Vygon. Da die Hämoperfusion zu gravierenden Störungen im Hämostasemechanismus führen kann (40), ist bei der Punktion darauf zu achten, daß der Gefäßeinstich mehrere Zentimeter unterhalb des Leistenbandes liegt, damit die Nachblutung nach Entfernen der Katheter durch externe Kompression gestillt werden kann. Anschließende Gabe von Protamin war in keinem Fall nötig.

Die Haemocol^{R}-Kapsel (Fa. Smith and Nephew Research Ltd., England; Vertrieb in Deutschland: Fa. Fresenius KG, Bad Homburg v.d.H.) wurde nach dem Auspacken in einem Ständer senkrecht aufgestellt. Mit dem oberen Teil der Kapsel wurde der venöse Rückflußschlauch, mit dem unteren Teil der arterielle Zuflußschlauch verbunden (siehe Abb. 1, Abb. 2). Das Pumpensegment des arteriellen Systems wurde in die Blutpumpe eingelegt. Nach Anschluß des Systems an den arteriellen und venösen Druckmonitor wurde die Kapsel im rezirkulierenden System 20 min mit physiologischer Kochsalzlösung unter Zusatz von 1000 IE Heparin perfundiert.

Nach Anschluß an den Patienten wurden weitere 4000 IE Heparin in den venösen Schenkel und 1000 IE Heparin langsam in den arteriellen Schenkel injiziert. Die weitere Heparinisierung während der Perfusionsbehandlung orientierte sich am arteriellen Druckmonitor (40) und an der Lee-White-Gerinnungszeit.

Nach Abschluß der Hämoperfusion wurden die Stichstellen 15 - 30 min manuell komprimiert und dann nach Anlage eines Druckverbands durch einen mit Bleigewichten beschwerten Sandsack versorgt (40).

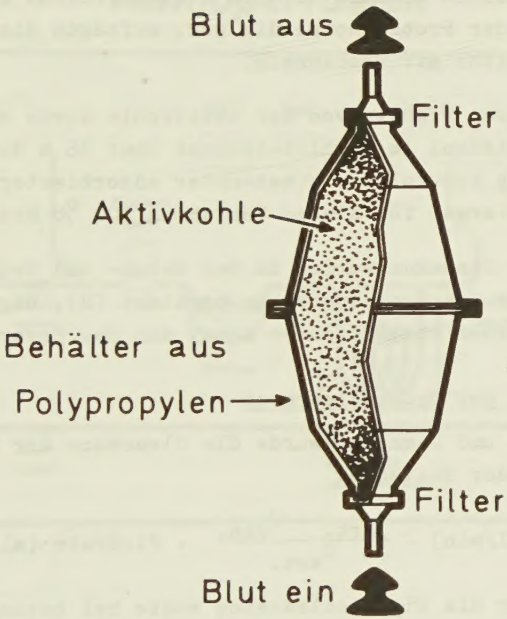


Abbildung 1

Schematische Darstellung der Haemocol^{R}-Kapsel.

2. Toxikologische Analytik

Zur toxikologischen Analytik wurden in entsprechenden Zeitintervallen (vgl. Tab. 1 - 3) jeweils 10 ml Blut aus dem arteriellen und venösen Schenkel des Systems entnommen und sofort zentrifugiert. Das Serum wurde in verschlossenen Gläsern bei -20°C eingefroren. Wenn ein Versand der Proben notwendig war, erfolgte dieser in einer Kühlbox mit Trockeneis.

Die Elution von Digoxin von der Aktivkohle wurde mit siedendem Methanol im Soxhlet-Apparat über 36 h durchgeführt. Eine Kontrolle mit bekannter adsorbierter Digoxinmenge ergab für dieses Verfahren 100 % Recovery.

Paraquat und Gammexan wurden in den Serum- und Urinproben mit Hilfe der Gaschromatographie bestimmt (8), Digoxin nach einem neuen enzymatischen Assay der Fa. Boehringer[+].

3. Bestimmungen der Drogenclearance

Für Paraquat und Gammexan wurde die Clearance der Kohlekapsel nach der Beziehung

$$\text{Clearance (ml/min)} = \frac{C_{art.} - C_{ven.}}{C_{art.}} \cdot \text{Flußrate (ml/min)}$$

bestimmt. Für die Digoxinclearance mußte bei bekannter Extraktion nur die arterielle Konzentration des Pharmakons aus den gemessenen Plasmaspiegeln extrapoliert werden[++].

4. Computersimulation der Digoxin-Serumkonzentration

Die Berechnung des virtuellen Digoxin-Plasmaspiegels bei der Patientin mit suizidaler Digoxinvergiftung wurde im Rechenzentrum der Fa. Boehringer Mannheim vorgenommen[+++].

+), ++) Für die Analytik von Paraquat danken wir Herrn Dr. A. Hofmann (Fa. Merck), für die Analytik von Gammexan Herrn PD Dr. J. Breuer (Fa. Merck) und für die Analytik von Digoxin Herrn Prof. Dr. E. Richter.

+++) Dr. Dezitin (Fa. Boehringer Mannheim)

Hämoperfusion

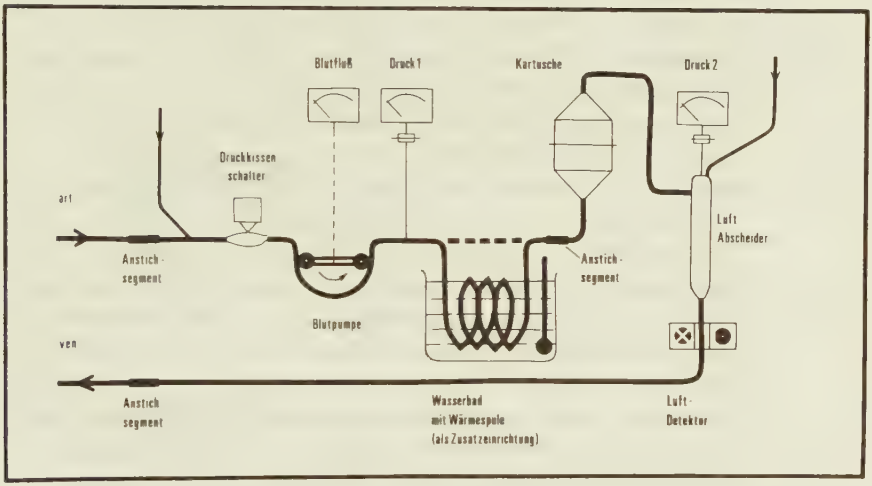


Abbildung 2

Schema zum Anschluß des Patienten an die Hämoperfusion. Das Blut läuft aus der Arterie des Patienten durch die Kohlekapsel zurück in die Vene. Zwischengeschaltet sind ein arterieller und ein venöser Druckmonitor, ein Luftdetektor und ggf. ein Wasserbad zum Aufwärmen des zurückfließenden Blutes.

Kasuistische Berichte

I. Vergiftung durch Paraquat

a) Der Fall

Ein 50jähriger Patient bereut unmittelbar nach Einnahme von zwei Schlucken Paraquat seinen Suizidversuch und wird vom Hausarzt ins nächstgelegene Krankenhaus eingewiesen. Vom Inhalt der Flasche (Gramoxone^{R}, Fa. Celamerck GmbH, Ingelheim) fehlen 60 ml, entsprechend 12 g Paraquat. Etwa 2 Stunden nach Gifteinnahme wird eine ausgiebige Magenspülung mit nachfolgender Kohleinstillation vorgenommen. Weitere 2 Stunden später gelangt der Patient mit einem Paraquat-Serumspiegel von 46.3 µg/ml in unsere Behandlung (vgl. Tab. 1). Der Patient ist bewußtseinsklar und zeigt weder klinisch noch gasanalytisch Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz. Subjektiv besteht ein quälender Brechreiz und eine generalisierte Hyperästhesie. 90 min später gelangt der Patient an die Hämoperfusion. Zu diesem Zeitpunkt liegt der Paraquat-Serumspiegel nur mehr bei 22.7 µg/ml, wohl mehr als Folge der Abdiffusion ins Gewebe als ein Erfolg der forcierten Diurese. Nach 2 Stunden Hämoperfusion muß die simultan durchgeführte forcierte Diurese wegen Anurie abgebrochen werden. In dem gesammelten Urin finden sich 100 mg Paraquat wieder (vgl. Tab. 1). Trotz einer annehmbaren Clearance von 87 ml/min entfernen auch 330 min Hämoperfusion nur etwa 500 mg Paraquat aus der Zirkulation (vgl. Abb. 4, Abb. 5). 5 Stunden nach Abschluß der Hämoperfusion besteht bei zunehmendem toxischen Lungenödem eine Indikation zur Beatmung. Sie wird wegen der bekannten Giftung von Paraquat durch Sauerstoff als Hypoxiebeatmung durchgeführt. Trotzdem kommt es weitere 5 Stunden später zur irreversiblen hypoxischen Asystolie.

b) Sektionsbericht

169 cm lange, unbekleidete Leiche eines 50 Jahre alten Mannes in gutem Ernährungszustand.

Massives Gehirnödem (Gewicht 1530 g), Lungenödem. Streifenförmige Blutungen der Oesophagusschleimhaut, ausgedehnte Schleimhautblutungen des Magens und des Darmes. Subendokardiale Blutungen, beschränkt auf die linke Herzkammer. Parenchymblutungen und Nekrosen der Nieren. Brüchige, gelb-braune Leber, reichlich blutiger Inhalt in Magen und Darm.

Organgewichte

Gehirn	1530 g
Herz	470 g
Leber	1860 g
Milz	280 g
Nieren	320 g

Histologie

Herz

Muskelfasern abschnittweise unterschiedlich mit unscharfer Querstreifung, aber deutlicher Längsstreifung, interstitiell aufgelockert. Mäßige Gefäßleukozytose, Arterien eher eng, Venen nur mäßig weit. Gelegentlich Blutungen in das Zwischengewebe mit Verbreiterung dieser Formationen. Sehr reichlich braun-rot gefärbtes Lipofuscin beiderseits der Kerne, jedoch keine Verfettung der Muskelfasern.

Lunge

Hyperämie, erhebliche Desquamation der Alveolardeckzellen. In den Bronchien dicht gelagert Leukozyten. Umgebung der Bronchien mit sehr weitgestellten Gefäßen. Wechselnd dichte, schüttere Infiltrationen peribronchial.

Abschnittsweise Vorherrschen eines Lungenödems. Keine Verfettung der Alveolardeckzellen. Im Fettschnitt enthalten die abgeschilferten Alveolardeckzellen jedoch im Zytoplasma eine eigenartige bräunlich-körnige Substanz.

Leber
Verschärfte Zellkonturen. Während die Kerne überwiegend gut dargestellt sind, erscheint das Zytoplasma wolkig-zerfließlich. In zahlreichen, nur schattenhaft dargestellten Leberzellen Fehlen der Kernanfärbbarkeit. Glisson'sche Dreiecke mit mäßigem Zellgehalt, unauffällig. Zentralvenen eng. Intensive und gleichmäßige klein- bis mitteltropfige Verfettung der Leberzellen. Außer den deutlich rot gefärbten Partikeln reichlich braune bis braun-rötliche körnige Elemente in den Leberzellen.

Niere
Glomerula mit weiten, freien Kapselräumen. Weite, blutgestaute Gefäße. Vereinzelt erweiterte Harnkanälchen mit eosinophilen homogenen Zylindern. Ausgedehnte Abschnitte mit einer vollständigen Nekrose der Harnkanälchen. Abschnittsweise sind auch die zugehörigen Glomerula mit betroffen. Keine Verfettung der Tubulusepithelien.

Milz
Sehr blutreiches Gewebe. Gefäßwände verquollen mit Einengung der Lichtung.

Gehirn
Vereinzelt kleine Erythrozytenaustritte in die Umgebung von Gefäßen, sonst keine Besonderheiten. Gliazellen und Ganglienzellen ohne Hinweise für Nekrosen.

c) Toxikologie

Paraquat (1,1'-Dimethyl-4,4'Bipyridiniumdichlorid, Gramoxone^{R}, Molekulargewicht 257) ist ein weltweit angewendetes Totalherbizid. Um 1966 wurden die ersten tödlichen Vergiftungen mit Paraquat publiziert (7, 13). Bisher wurden in der Literatur etwa 60 Intoxikationen ausführlich publiziert (21, 29, 42, 53).

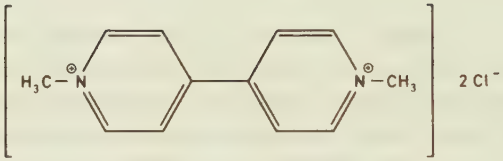
Die Letaldosis soll um 4 mg/kg liegen (71), im Einzelfall genügen aber auch geringste Dosen, um den Patienten ernsthaft zu gefährden. Mourin (62) berichtet über einen Mann, der sich nach der Arbeit mit Paraquat eine Zigarette drehte, ohne sich die Hände zu waschen. Der letale Ausgang der Intoxikation konnte in der Klinik eben noch abgewendet werden. Vom Plasmaspiegel her ist ein letaler Ausgang bei 2 µg/ml bekannt geworden - trotz sofort durchgeführter Hämoperfusion (71). Unser Patient hatte bei Klinikaufnahme einen Plasmaspiegel von 46.3 µg/ml.

Paraquat ist von seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften her zwar gut wasserlöslich (Abb. 3), wird aber im Magendarmtrakt nur schlecht resorbiert (71). Der Metabolismus ist nicht bekannt. Etwa 80 % werden mit dem Stuhl wieder unverändert ausgeschieden, 15 % mit dem Urin (71). Das Gift soll aus dem Blut schnell ins Gewebe wandern, von dort konzentrationspassiv je nach renaler Ausscheidung wieder ins Blut zurückdiffundieren, zu einem kleineren "schicksalhaften" Teil aber im Gewebe verbleiben (29).

Grabensee et al. (29) unterscheiden drei Phasen der Paraquatvergiftung:

1. Phase: Perivaskuläres Ödem im Zentralnervensystem, lokale Entzündungen und Nekrosen im Magendarmkanal, Lungenödem, hyaline Membranen und Kapillarblutungen.

PARAQUAT



Molekulargewicht: 257.15

Abbildung 3

Strukturformel von Paraquat (1,1'-Dimethyl-4,4'-Bipyridinium-dichlorid, Gramoxone^{R}).

Hellgelbe, geruchlose Kristalle, verlieren durch Trocknen bei 50°C Kristallwasser, löslich in Wasser und Methanol, unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln.

Als Gramoxone^{R} im Handel. Wichtiges Herbizid in Acker-, Garten-, Obst-, Wein-, Hopfen- und Zierpflanzenbau sowie in der Forst-, Wiesen- und Weidewirtschaft.

Paraquat ist für den Menschen äußerst giftig (MAK 0.1 mg/m^3). Es greift äußerlich Haut und Augen an. Parenteral führt es zum Lungenödem, zum Leberzerfallskoma und zum Nierenversagen, später zur irreversiblen Lungenfibrose (4, 5, 7, 13, 20, 25, 26, 27, 29, 34, 35, 43, 45, 46, 50 53, 55, 56, 62, 63, 64, 75, 76, 77, 78, 81). Letaldosis 0.2 - 0.3 g (71).

2. Phase: Zentrilobuläre Leberzellnekrosen, Tubulusnekrosen, Ödem, Myokardinfiltrate.

3. Phase: Alveoläre, interstitielle und peribronchiale Fibrose, im Endstadium wie bei einer Wabenlunge, Wucherung der Bronchioli terminales, Blutungen. In diesem Stadium konnte auch eine kasuistisch mitgeteilte Lungentransplantation den Patienten nicht mehr retten (56).

Die erste Phase kann kurz nach der Intoxikation auftreten und sich wieder zurückbilden. Die zweite Phase kann bis zu zwei Wochen anhalten und soll in seltenen Fällen noch reversibel sein. Die dritte Phase kann erst drei Wochen nach Ingestion auftreten und ist so gut wie immer letal.

Pauschal wird die Letalität der Paraquatvergiftung auf 60 - 75 % geschätzt (71).

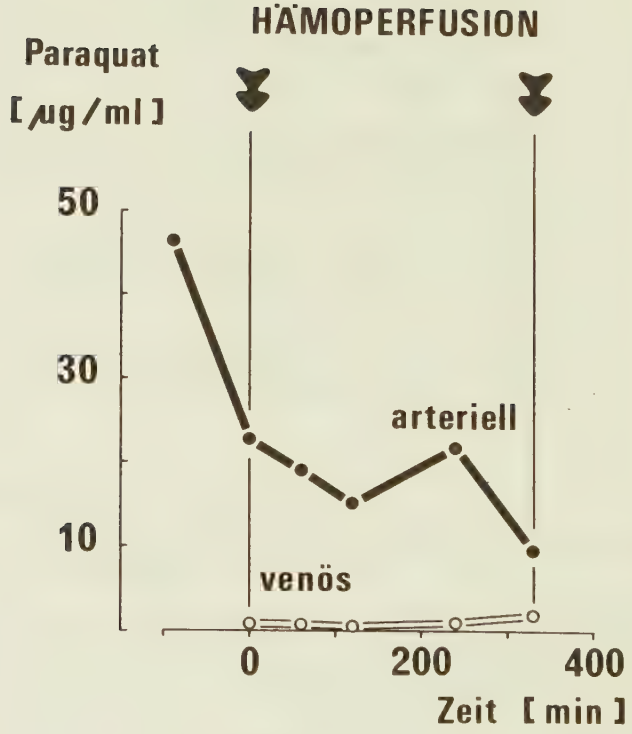


Abbildung 4

Paraquat-Serumkonzentrationen vor und nach der Kohlekapsel während einer 330 min dauernden Hämoperfusion nach suizidaler Vergiftung. Werte: siehe Tabelle 1.

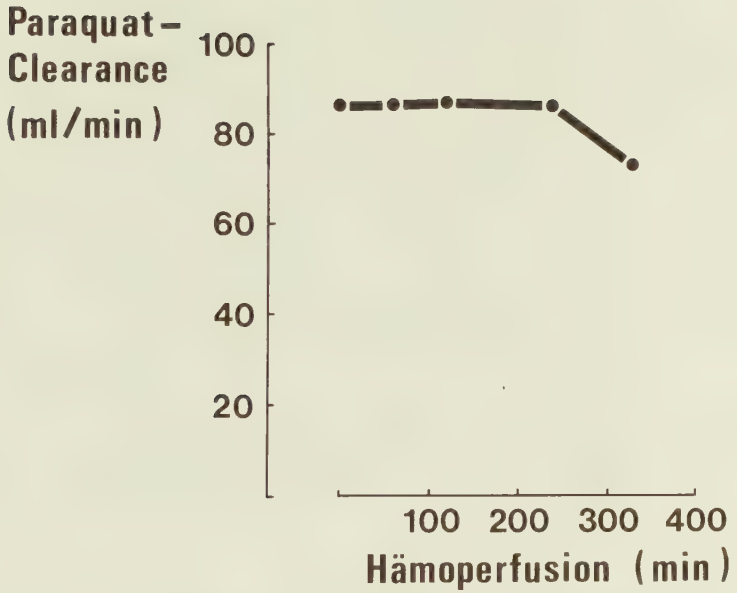


Abbildung 5

Paraquat-Clearance im Verlauf der in Abbildung 4 dargestellten Hämoperfusion. Die Clearance errechnet sich nach der Formel:

$$\text{Clearance (ml/min)} = \frac{C_{art.} - C_{ven.}}{C_{art.}} \cdot \text{Flußrate (ml/min)}$$

II. Vergiftung durch Gammexan

a) Der Fall

Eine 54jährige Patientin nimmt in suizidaler Absicht 250 ml Hortex Kombi^{R} zu sich (γ-Hexachlorcyclohexan 40 g, Dichlor-Diphenyl-Trichloräthan 67.5 g). Etwa 2 Stunden nach Gifteinnahme wird eine Magenspülung mit nachfolgender Kohleinstillation vorgenommen. Auf dem Weg hierher extubiert sich die Patientin im Sanitätswagen selbst und aspiriert Mageninhalt. Hier ist die Bewußtseinstrübung zunächst nicht ausgeprägt, die Spontanatmung noch ausreichend. Mehrmals treten Krampfanfälle auf, die dann doch zur Relaxierung und Beatmung zwingen. Der Gammexan-Plasmaspiegel liegt zum Zeitpunkt der Aufnahme bei 3.02 µg/ml, 4 h später (Beginn der Hämoperfusion) nur mehr bei 1.80 µg/l (vgl. Abb. 7, Tab. 2). 19 Stunden Kohleperfusion entfernen nur 44 mg Gammexan, errechnet aus den arteriovenösen Konzentrationsdifferenzen (Tab. 2). Exakte Aussagen zur renalen Giftausscheidung während dieser Zeit sind wegen der nicht vollständig bekannten Metabolisierung nicht zu treffen.

Sechs Tage später beschließt eine therapierefraktäre Asystolie bei globaler respiratorischer Insuffizienz das Schicksal der Patientin.

b) Sektionsbericht

Makroskopisch imponiert nur eine abszedierende Bronchopneumonie.

Histologie

Herz

Muskelfasern mit deutlicher Quer- und Längsstreifung, nur gelegentlich einzelne Fasern verquollen. Ausgeprägte Gefäßleukozytose in mittleren und kleinen Venen. Auch schüttere leukozytäre Infiltrationen des

Interstitiums in der Umgebung der Gefäße. Sehr ausgeprägte Lipofuscinablagerung beiderseits der Kerne, keine Faserverfettung.

Leber
Ausgedehnte zentrale Nekrosen mit wechselnd dichter leukozytärer Durchsetzung des Gewebes. Zwischen diesen Nekrosezonen finden sich häufig nur schmale Bezirke intakter Leberzellen, die die Glisson'schen Dreiecke umgeben. Glisson'sche Dreiecke selbst mit mäßig vermehrtem Zellgehalt (Lymphozyten). In den Venen der Glisson'schen Dreiecke ausgeprägte Leukozytose. Sinusoide weit mit zahlreichen Leukozyten und Lymphozyten. Verfettung der Leberzellen fast ausschließlich nur in den nekrotischen Bezirken. Betonte Verfettung der von Kupffer'schen Sternzellen.

Milz
Gewebe fleckförmig blutreich. Reichlich leukozytär durchsetzt, zahlreiche große rundkernige Elemente mit starker Basophilie und aufgegliederter Kernstruktur.

Pankreas
Keine Hinweise auf Blutung, intravitalen Zelluntergang oder Entzündung.

Niere
Weite, freie Kapselräume der Glomerula, diese enthalten zum Teil eine blaß-eosinophile schlierige Masse. Harnkanälchen mittelweit, ebenfalls zum Teil ausgefüllt mit solchen blaß-eosinophilen, wolkig-schlierigen Massen. Tubulusepithelien zum Teil aus dem Verband gelöst. Mäßige Hyperämie bei geringer Gefäßleukozytose. Fettgewebe des Nierenbeckens abschnittsweise mit schütterer lymphozytärer Infiltration. Arterienwände zum Teil verbreitert und eosinophil verquollen. Keine Verfettung des Tubulusepithels.

Lunge

Lichtung der Alveolen überwiegend ausgefüllt mit Fibrin und Leukozyten, abschnittsweise vorherrschend auch ein Ödem und Blutungen. Bandförmige Hyalinisierung der Alveolarwände, ähnlich den sog. "hyalinen Membranen". Extreme Gefäßleukozytose. Hyalinisierung auch der Gefäßwände.

Gehirn

Weite, blutgefüllte Gefäße, nur zum Teil mit einer Gefäßleukozytose. Vereinzelt kleinere Blutansammlungen außerhalb der Gefäße. Ganglienzellen nur vereinzelt von plumper Gestalt, überwiegend ohne Besonderheiten.

Zusammenfassende Beurteilung

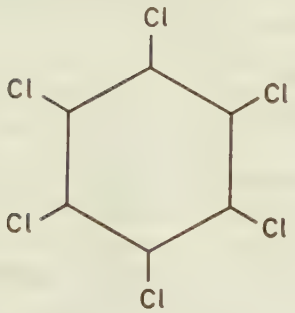
Starke entzündliche Reaktionen der Milz, geringe entzündliche Reaktionen des Interstitiums im Myokard. Ausgedehnte zentrale Nekrosen der Leber. Mäßige Schädigung des tubulären Apparates der Niere. Fibrinös-eitrige Lungenentzündung mit Hyalinisierung der Alveolar- und Gefäßwände. Geringe Ganglienzellschädigung des Gehirns.

c) Toxikologie

Symptome bei oraler Einnahme, Inhalation oder Resorption von Gammexan durch die Haut: Schwindel, Erbrechen, Kopfschmerzen, Durchfälle, Tremor, Kreislaufkollaps.

Orale tödliche Dosis etwa 0.15 g/kg Körpergewicht (44, vgl. Abb. 6).

GAMMEXAN



Molekulargewicht 290.85

Abbildung 6

Strukturformel von γ-Hexachlorcyclohexan (γ-HCH, Gammexan, Lindan^{R}, Jacutin^{R})

γ-Hexachlorcyclohexan ist ein farbloses, kristallines, fast geruchloses Pulver, praktisch unlöslich in Wasser, leicht löslich in Äther, siedendem Alkohol, Chloroform, Aceton und Benzol.

Verwendung als Ungeziefer-Bekämpfungsmittel bei Mensch und Tier (Puder, Emulsionen, Sprühmittel) und als Pflanzenschutzmittel.

Toxikologie: Bei oraler Einnahme, Einatmung oder Resorption durch die Haut Schwindel, Erbrechen, Kopfschmerzen, Durchfälle, Tremor, Kreislaufkollaps.

Orale tödliche Dosis etwa 0.15 g/kg Körpergewicht (44).

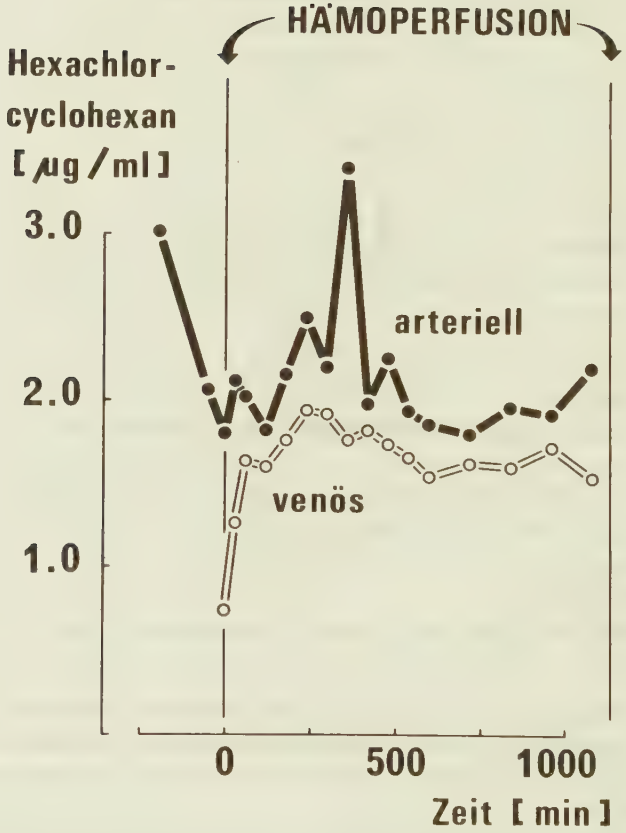


Abbildung 7

Gammexan-Serumkonzentration während einer 19 Stunden dauernden Hämoperfusion bei suizidaler Vergiftung. Dick ausgezogene Linien: arterielle Werte. Dünn ausgezogene Linien: venöse Werte. Vgl. Tabelle 2.

III. Vergiftung durch Digoxin

a) Der Fall

Eine 21jährige Krankenschwester (Körpergröße 179 cm, Körpergewicht 81 kg) schluckt in suizidaler Absicht 30 ml Lanicor^{R}-Tropfen und 50 Tabletten Lanitop^{R}. Da beide Substanzen vom enzymatischen Digoxin-Assay gleichermaßen erfaßt werden, kann für die kinetische Studie vereinfacht von einer Einnahme von 27.5 mg Digoxin ausgegangen werden.

Die Patientin wird von Bekannten vorzeitig gefunden und gelangt 2 Stunden nach Digoxineinnahme in die Intensivstation der Klinik. Sie bietet objektiv eine komplette AV-Dissoziation und eine Eigenfrequenz von 36/min, subjektiv besteht ein quälender Brechreiz. Unmittelbar nach Aufnahme muß die Patientin mit einem externen Schrittmacher versorgt werden. Der Digoxin-Serumspiegel liegt zu diesem Zeitpunkt bei 39.6 ng/ml (vgl. Abb. 8, Tab. 3). Der optimale therapeutische Digoxin-Plasmaspiegel sollte demgegenüber 1 ng/ml nicht überschreiten (15, 16). Durch Computersimulation läßt sich errechnen, daß die Patientin 40 min nach Einnahme eine maximale Digoxin-Plasmakonzentration von 75 ng/ml erreicht haben muß.

Von der sechsten bis zur zehnten Stunde nach Gifteinnahme wird eine Hämoperfusion mit einem Umfluß von 100 ml/min durchgeführt. Initial kommt es zu einem Blutdruckabfall auf 70 mm Hg systolisch, nach Volumensubstitution bleibt die Patientin über die Dauer der gesamten Perfusionsbehandlung blutdruckstabil. Heparinverbrauch 14000 IE in 4 Stunden. 30 min nach Beginn der Hämoperfusion muß das venöse System wegen einer Thrombosierung ausgewechselt werden. Mit Ausnahme einer geringgradigen Sickerblutung an der arteriellen Stichstelle werden keine weiteren Komplikationen registriert.

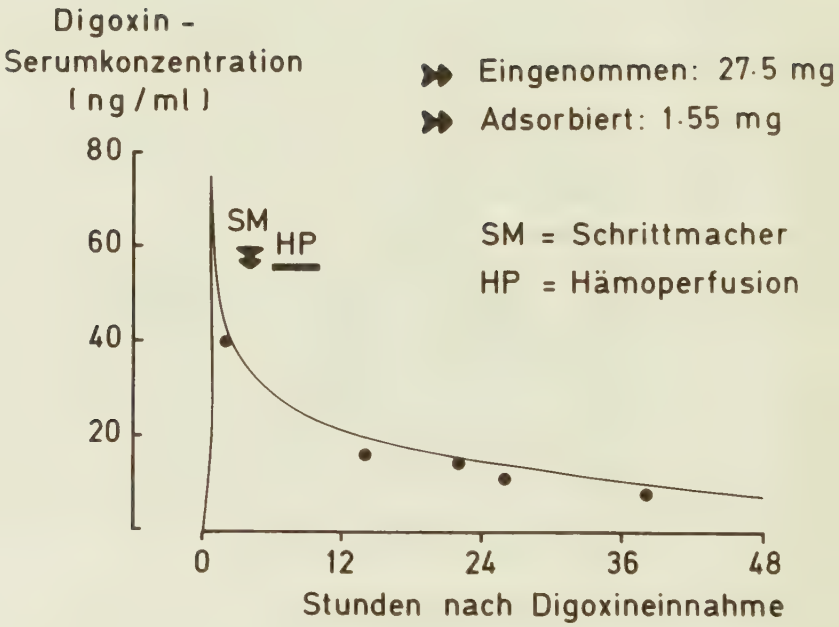


Abbildung 8

Digoxin-Serumkonzentrationen vor und nach einer vierstündigen Hämoperfusion bei suizidaler Vergiftung. Die Punkte entsprechen den gemessenen Serumspiegeln (vgl. Tabelle 3), die durchgezogene Linie ist eine Computersimulation der Meßwerte, wie sie ohne Hämoperfusion zu erwarten gewesen wären.

Nach Ende der Hämoperfusion wird das gebundene Digoxin von der Kohlekapsel durch Soxhlet-Destillation mit siedendem Methanol über 36 Stunden eluiert und im Eluat quantitativ bestimmt. Die Analyse ergibt eine Adsorption von 1.55 mg Digoxin.

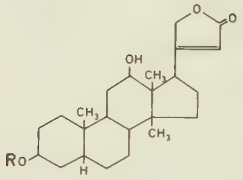
Sechs Tage später - nach Normalisierung des Digoxin-Serumspiegels und psychiatrischer Exploration - wird die Patientin gesund nach Hause entlassen.

Abbildung 8 zeigt die bei der Patientin gemessenen Digoxin-Serumkonzentrationen. Die durchgezogene Linie in der Abbildung entspricht einer Computersimulation der zu erwartenden Serumkonzentrationen von Digoxin für den Fall, daß eine Hämoperfusion nicht durchgeführt worden wäre.

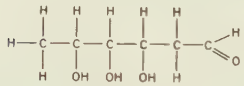
b) Toxikologie

Zur Toxikologie von Digoxin liegen in der Literatur bereits ausführliche Berichte vor (1, 15, 16, 17, 18, 44, 49, 51, 52, 54, 61, 68, 71, 79, 82). Todesursache bei der Digitalisintoxikation sind in der Regel Herzrhythmusstörungen.

DIGOXIN



R = Digitoxose



Molekulargewicht 780.96

Abbildung 9

Strukturformel von Digoxin (Lanicor^{R}).

Digoxin ist ein weißes, kristallines Pulver, praktisch unlöslich in Wasser, Äther, Aceton und Chloroform, löslich in 70 % Alkohol, Pyridin und Dimethylformamid.

Anwendung zur Digitalisbehandlung von Herzkrankheiten. Erhaltungsdosis: 0.25 - 0.75 mg täglich per os oder 0.25 - 0.50 mg täglich intravenös (44)

Diskussion

Die Wirksamkeit der Hämoperfusion bei der Schlafmittelvergiftung ist unbestritten (28, 31, 32, 36, 37, 38, 39, 40).

Ebenfalls unbestritten muß bleiben, daß die Aktivkohle nicht nur Schlafmittel, sondern auch Giftsubstanzen, die nicht dieser pharmakologischen Gruppe angehören, zu adsorbieren vermag. Trotzdem hat uns in dieser Untersuchung der Zufall drei lehrreiche Fälle in die Hand gespielt. In allen drei Fällen hat sich die Hämoperfusion retrospektiv als unwirksam erwiesen, allerdings aus unterschiedlichen Gründen.

I. Vergiftung durch Paraquat

Außer Zweifel steht, daß der hier beschriebene Patient eine absolut tödliche Paraquatdosis zu sich genommen hat (3, 4, 5, 7, 13, 14, 20, 21, 25, 26, 27, 29, 33, 34, 35, 41, 42, 43, 47, 50, 53, 55, 56, 57, 58, 60, 62, 63, 64, 71, 75, 76, 77, 78, 81). Die in dieser Kasuistik gemessene Plasmakonzentration lag zwei Zehnerpotenzen über den aus der Literatur geläufigen letalen Werten.

Trotzdem bleibt aus katamnestischer Sicht die Frage offen, warum der Patient trotz Einsatz aller intensivmedizinischen Maßnahmen sterben mußte.

Eine Erklärung für diese Frage ergibt sich aus den physicochemischen Eigenschaften von Paraquat (Abb. 3). Paraquat wird aus dem Gastrointestinaltrakt schnell resorbiert, gelangt in die Zirkulation und wird mit sehr kurzer Halbwertszeit in tieferen Kompartimenten des Organismus gespeichert. Zum eigentlichen Pathomechanismus der Vergiftung liegen in der Literatur keine sicheren Angaben vor.

Im ersten Stadium der Vergiftung dürfte das Lungenödem der determinierende Faktor für die Letalität sein, im zweiten Stadium der Leberzerfall und das Nierenversagen, im dritten Stadium die progrediente respiratorische Insuffizienz.

Der Patient aus dem hier geschilderten Beispiel ist im Stadium I der Paraquatvergiftung gestorben, d.h., die Abdiffusion von Paraquat aus der Zirkulation ins Gewebe ist schneller erfolgt als die Elimination durch Hämoperfusion. Mit anderen Worten: Die Hämoperfusion ist trotz einer annehmbaren Clearance von 87 ml/min zu spät erfolgt. Beweis für diese Annahme ist die Tatsache, daß sich der Patient bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme - gemessen am Serumspiegel - in der abklingenden Resorptionsphase befand. Zum Zeitpunkt der Aufnahme lag die Paraquat-Serumkonzentration bei 46.3 µg/ml, 90 min später, zu Beginn der Perfusionsbehandlung, nur mehr bei 22.7 µg/ml.

Im Fall der Paraquatvergiftung haben wir demnach ein Beispiel, wie trotz guter Elimination der Giftsubstanz durch Hämoperfusion der tödliche Ausgang nicht mehr abgewendet werden kann, weil die Behandlung zu spät erfolgt ist.

II. Vergiftung durch Gammexan

Auch diese Vergiftung ist tödlich ausgegangen, im Gegensatz zum vorherigen Beispiel der Paraquatvergiftung aber aus dem Grund, weil die Hämoperfusion die Giftsubstanz nicht zu eliminieren vermochte.

Hier zeigt der Verlauf der arteriellen und venösen Konzentration (Abb. 7) deutlich, daß körpereigene Kompartimente eine wesentlich höhere Affinität zum Gift besitzen als die Aktivkohle. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahm lag die Gammexan-Serumkonzentration bei 3.02 µg/ml, 4 h später - zu Beginn der Hämoperfusion - nur mehr bei 1.80 µg/ml.

Trotz dieser Serumkonzentration war die Clearance der Kohlekapsel für Gammexan nur minimal (vgl. Abb. 7, Tab. 2).

In diesem Beispiel einer Vergiftung durch Gammexan ist die Patientin u.a. daran verstorben, daß die Giftsubstanz durch Kohleperfusion nicht eliminiert werden konnte.

III. Vergiftung durch Digoxin

Die Patientin mit der Vergiftung durch Digoxin hat überlebt. Eine Kohleperfusion ist durchgeführt worden. Trotzdem muß aus katamnestischer Sicht gesagt werden, daß die Patientin auch ohne Kohleperfusion überlebt hätte. Die lebensrettende Maßnahme war in diesem Fall der Schrittmacher, nicht die Kohleperfusion. Von den 27.5 mg Digoxin, die die Patientin eingenommen hat, wurden durch die Perfusionsbehandlung nur 1.55 mg entfernt.

Ein Vergleich der tatsächlich gemessenen Serumkonzentrationen von Digoxin mit der computersimulierten Kurve zeigt, daß in diesem Fall die Perfusionsbehandlung zwar kurzfristig zu einer Senkung des Plasmaspiegels beigetragen haben mag, größenordnungsmäßig jedoch ohne Relevanz im Hinblick auf die Giftelimination geblieben ist. Unter Würdigung aller bekannten Meßwerte bleibt festzustellen, daß diese Patientin trotz Hämoperfusion am Leben geblieben ist.

Zusammenfassung

Anhand von drei suizidalen Vergiftungen mit Substanzen, die nicht der Schlafmittelreihe angehören, wird der Wert der Hämoperfusionsbehandlung kritisch beleuchtet. Bei den Giftsubstanzen handelte es sich um Paraquat, um Gammexan und um Digoxin, in allen Fällen aber um ein Vielfaches der tödlichen Dosis.

Im Fall der Paraquatvergiftung ist der Kohlekapsel zwar eine ausreichende Drogenclearance zu attestieren, der Erfolg oder Mißerfolg der Perfusionsbehandlung bei der Paraquatvergiftung wird jedoch immer eine Frage des rechtzeitigen Therapiebeginns bleiben.

Im Fall der Gammexanvergiftung hat sich die Clearance der Haemocol-Kapsel als nicht ausreichend erwiesen.

Im Fall der Digoxinvergiftung steht nach in vitro- und in vivo-Versuchen eine gute Drogenclearance der Haemocol-Kapsel außer Zweifel. Trotzdem darf hier retrospektiv die Hämoperfusionsbehandlung keineswegs als ursächlicher Faktor für das Überleben der Patientin angeschuldigt werden.

Konsequenzen für die Klinik:

Gammexan kann durch Hämoperfusion nicht aus der Zirkulation entfernt werden. Bessere Aussichten hat die Hämoperfusion bei der Digoxinvergiftung und bei der Paraquatvergiftung, allerdings nur dann, wenn sie kurz nach Gifteinnahme erfolgt. Nach mehr als 6 Stunden ist auch bei Vergiftungen durch Digoxin und Paraquat die Hämoperfusion nicht mehr indiziert.

Serum

Probe Nr.	Probenmenge (ml)	Zeit vor/nach HP-Beginn (Stunden)	Paraquat-Konzentration (µg/ml)
1 art.	5.8	-1.5	46.34
2 art.	4.8	±0	22.71
2 ven.	5.9	±0	0.85
3 art.	4.6	+1.0	19.02
3 ven.	4.1	+1.0	0.73
4 art.	5.7	+2.0	15.09
4 ven.	6.3	+2.0	0.52
5 art.	5.0	+4.0	21.80
5 ven.	6.3	+4.0	0.91
6 art.	4.3	+5.5	9.53
6 ven.	4.7	+5.5	1.81

Urin

Urinmenge während der Dauer der Kohleperfusion: 1920 ml
Paraquatkonzentration im Urin: 49.52 µg/ml

Tabelle 1

Paraquatkonzentration vor und nach der Kohlekapsel sowie in dem simultan ausgeschiedenen Urin während einer 330 min dauernden Hämoperfusion bei suizidaler Vergiftung.
Die eingenommene Paraquatmenge darf mit guter Annäherung auf 12 g geschätzt werden. Davon hat die Kohleperfusion nur 500 mg wieder eliminiert. In dem simultan ausgeschiedenen Urin fanden sich nur 100 mg wieder.

Probe Nr.	Zeit vor/nach HP-Beginn (Stunden)	Gammexan-Konzentration (µg/ml)	Probe Nr.	Zeit vor/nach HP-Beginn (Stunden)	Gammexan-Konzentration (µg/ml)
1 art.	-4.0	3.02			
2 art.	-1.0	2.06			
3 art.	±0	1.80	3 ven.	±0	0.74
4 art.	+0.5	2.12	4 ven.	+0.5	1.26
5 art.	+1.0	2.02	5 ven.	+1.0	1.64
6 art.	+2.0	1.81	6 ven.	+2.0	1.60
7 art.	+3.0	2.16	7 ven.	+3.0	1.76
8 art.	+4.0	2.50	8 ven.	+4.0	1.94
9 art.	+5.0	2.20	9 ven.	+5.0	1.92
10 art.	+6.0	3.40	10 ven.	+6.0	1.76
11 art.	+7.0	1.98	11 ven.	+7.0	1.82
12 art.	+8.0	2.26	12 ven.	+8.0	1.74
13 art.	+9.0	1.94	13 ven.	+9.0	1.66
14 art.	+10.0	1.86	14 ven.	+10.0	1.54
15 art.	+12.0	1.80	15 ven.	+12.0	1.62
16 art.	+14.0	1.96	16 ven.	+14.0	1.60
17 art.	+16.0	1.92	17 ven.	+16.0	1.72
18 art.	+18.0	2.20	18 ven.	+18.0	1.54

Tabelle 2

Gammexankonzentration vor und nach der Kohlekapsel während einer 19 h dauernden Hämoperfusion bei suizidaler Vergiftung. Eingenommen: 40 g γ-HCH. Adsorbiert: 44 mg γ-HCH.

Serum

Probe Nr.	Zeit nach Einnahme (Stunden	Digoxin-Konzentration (ng/ml)
1 art.	2	39.6
2 art.	14	16.0
3 art.	22	14.8
4 art.	26	11.0
5 art.	38	7.5

Zwischen der 6. und 10. Stunde nach Digoxineinnahme wurde eine Hämoperfusion durchgeführt. Im Soxhlet-Destillat der benutzten Kohle fanden sich bei 100 % Recovery 1.55 mg Digoxin wieder.

Tabelle 3

Digoxinkonzentration im Serum nach suizidaler Einnahme von 27.5 mg Lanicor^{R}. Eine 6 Stunden nach Einnahme durchgeführte Hämoperfusion entfernte nur mehr 1.55 mg Digoxin.

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Hennemann danke ich für das Dissertationsthema und die Mithilfe bei der Bearbeitung.

Herrn Prof. Dr. H.A. Kühn danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Zu Dank verpflichtet bin ich ferner Herrn Dr. A.Hofmann für die Paraquatanalytik, Herrn Priv.-Doz. Dr. J. Breuer für die Gammexananalytik und Herrn Prof. Dr. E. Richter für die Digoxinanalytik.

Auszüge aus Sektionsprotokollen wurden mit Genehmigung durch Herrn Prof. Dr. W. Schwerd in die Arbeit mit aufgenommen

Literatur

1. Ackerman,G.L., Doherty,J.E. and Flanigan,W.J.:
Peritoneal dialysis and haemodialysis of tritiated digoxin.
Ann.intern.Med. 67, 718 (1967)

2. Barnes,J.M.:
Poisons that hit and run.
New Scientist 38, 619 (1968)

3. Beebeejaun,A.R., Beevers,G. and Rogers,W.N.:
Paraquat poisoning - prolonged excretion.
Clin.Toxicol. 4, 397 (1971)

4. Borchard,F., Grabensee,B., Jax,W. und Huth,F.:
Elektronenmikroskopische und lichtoptische Befunde bei Paraquatvergiftungen.
Klin.Wschr. (1976, im Druck)

5. Bronkhorst,F.B., van Daal,J.M. and Tan,H.D.:
Dodelijk verlopende intoxicatie door paraquat (Gramoxone).
Ned.T.Geneesk. 112, 310 (1968)

6. Bünger,P.:
Peritonealdialyse und Vergiftungen.
Wiederbelebung - Organersatz - Intensivmedizin, Suppl. 1, 116 (1971)

7. Bullivant,C.M.:
Accidental poisoning by paraquat: report of two cases in man.
Brit.med.J. 1966 I, 1272

8. Calderbank,A. and Yuen,S.H.:
An ion-exchange method for determining paraquat residues in food crops.
Analyst. 90, 99 (1965)

9. Chang,T.M.S.:
Removal of endogenous and exogenous toxins by a micro-encapsulated adsorbent.
Canad.J.Physiol.Pharmacol. 47, 1043 (1969)

10. Chang,T.M.S.:
Artificial cells.
Monograph. Springfield III, Charles Thomas (1972)

11. Chang,T.M.S., Coffey,J.F., Barrè,P., Gonda,A., Dirks,H.J., Levy,M. and Lister,C.:
Microcapsule artificial kidney: treatment of patients with acute drug intoxication.
Canad.med.J. 108, 429 (1973)

12. Chang,T.M.S.:
Biocompatible microencapsulated (coated) charcoal for haemoperfusion in patients.
Proc.Intern.Symp.Artif.Support Systems for Acute Hepatic Failure, p. 94 (1974)

13. Clark,D.G., McElligott,T.F. and Hurst,E.W.:
The toxicities of paraquat.
Brit.J.industr.Med. 23, 126 (1966)

14. Clark,D.G.:
Inhibition of the absorption of paraquat from the gastrointestinal tract by absorbents.
Brit.J.industr.Med. 28, 186 (1971)

15. Doherty,J.E. and Perkins,W.H.:
Studies with tritiated digoxin in human subjects after intravenous administration.
Am.Heart J. 63, 528 (1962)

16. Doherty,J.E. and Perkins,W.H.:
Studies following intramuscular tritiated digoxin in human subjects.
Am.J.Cardiol. 15, 170 (1965)

17. Doherty,J.E., Ackerman,G.L. and Flanigan,W.J.:
Dialysis of tritiated digoxin.
Abstracts 3rd Int.Congr.Nephrol., Washington,
p. 183 (1966)

18. Doherty,J.E., Perkins,W.H. and Flanigan,W.J.:
The distribution and concentration of tritiated
digoxin in human tissue.
Ann.intern.Med. 66, 116 (1967)

19. Dunea,G. and Kolff,W.J.:
Clinical experience with the Yatzidis charcoal
artificial kidney.
Trans.Am.Soc.Artif.Int.Organs 11, 178 (1965)

20. Duffy,B.S. and O'Sullivan,D.J.:
Paraquat poisoning.
J.Irish med.Ass. 61, 97 (1968)

21. Eliahou,H.E., Almong,Ch., Guru,V. and Iaina,A.:
Treatment of paraquat poisoning by hemodialysis.
Israel J.med.Sci. 9, 459 (1973)

22. Evanson,M.A. and de Vos,D.:
Direct contact (membraneless) haemoperfusion
through oils.
Clin.Chem. 18, 554 (1972)

23. Fenelly,J.J., Fitzgerald,M.X. and Fitzgerald,O.:
Recovery from severe paraquat poisoning following
forced diuresis and immunosuppressive therapy.
J.Irish med.Ass. 64, 69 (1971)

24. Fennimore,J. and Watson,P.A.:
The design and evaluation of a convenient carbon
haemoperfusion system.
Europ.Soc.for Artif.Organs Conference, Berlin
(1974)

25. Ferguson,D.M.:
Renal handling of paraquat.
Brit.J.Pharmacol. 42, 636 (1971)

26. Fisher,R., Humphries,M. and Bails,R.:
Paraquat poisoning. Recovery from renal and pulmonary damage.
Ann.intern.Med. 75, 731 (1971)

27. Gardiner,A.J.S.:
Pulmonary edema in paraquat poisoning.
Thorax 27, 132 (1972)

28. Goulding,R.:
Treatment of specific poisonings with hemoperfusion.
1.Arbeitstagung: Hämoperfusion bei der Behandlung von Vergiftungen. München (1975, im Druck)

29. Grabensee,B., Veltmann,G. und Borchard,F.:
Vergiftung durch Paraquat.
Dtsch.med.Wschr. 96, 498 (1971)

30. Grabensee,B., Jax,W., Borchard,F., Schröder,E. und Goeckenjan,G.:
Klinischer Verlauf, Organbefall und therapeutische Möglichkeiten bei Paraquatvergiftungen.
5. internat.Kongr.Europ.Ges.der Entgiftungszentralen und der Am.Ges.f.Giftinformationszentren, Mainz (1972)

31. Grabensee,B.:
Klinik und Therapie schwerer exogener Intoxikationen.
Habilitationsschrift, Georg Thieme-Verlag, 1975

32. Grabensee,B., Königshausen,Th. und Schurr,E.:
Behandlung schwerer Schlafmittelvergiftungen durch extrakorporale Hämoperfusion.
Dtsch.med.Wschr. 101, 158 (1976)

33. Grundies,H., Kolmar,D. und Bennhold,J.:
Paraquat-Intoxikation. Kasuistik unter besonderer Berücksichtigung der Hämodialyse.
Dtsch.med.Wschr. 96, 588 (1971)

34. Hardt, von der,H. und Cardesa,A.:
Die histopathologischen Frühveränderungen nach Paraquat-Intoxikation.
Klin.Wschr. 49, 544 (1971)

35. Hargreave,T.B., Gresham,G.A. and Karayannopoulos,S.:
Paraquat poisoning.
Postgrad.med.J. 45, 633 (1969)

36. Hennemann,H., Naujoks,R., Gattenlöhner,W., Röckel,A., Kaßler,G., Reiners,W. und Heidland,A.:
Hämoperfusion bei Schlafmittelvergiftung.
Dtsch.med.Wschr. 101, 155 (1976)

37. Hennemann,H., Richter,I.E., Gattenlöhner,W., Röckel,A., Kaßler,G., Reiners,W. und Heidland,A.:
Hämoperfusion - ein kalkuliertes Risiko.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 82 (1976, im Druck)

38. Hennemann,H., Richter,I.E., Kaßler,G., Reiners,W., Hofmann,A., Breuer,J. und Heidland,A.:
Wann lohnt sich die Kohleperfusion?
2. Arbeitstagung über Hämoperfusion, Erlangen (1976, im Druck)

39. Hennemann,H., Richter,I.E. and Reiners,W.:
Charcoal-haemoperfusion in the treatment of severe drug-intoxications.
Medical Digest (1976, in press)

40. Hennemann,H., Richter,I.E., Brunswig,D., Röckel,A., Kult,J., Gattenlöhner,W. und Heidland,A.:
Hämoperfusion - Pro und Kontra.
Klin.Wschr. 55 (1977, im Druck)

41. Hensel,G. und Dürr,F.:
Dialysetherapie bei Paraquatintoxikationen.
Med.Welt 22, 1790 (1971)

42. Hofmann,A. und Frohberg,H.:
Gramoxone-Intoxikationen in der Bundesrepublik Deutschland (Verlaufsformen und Therapie).
Dtsch.med.Wschr. 97, 1299 (1972)

43. Iff,H.W., Brewis,R.A.L., Malick,N.P., Mawer,G.E., Orr,W.McN. und Stern,M.A.:
Paraquatvergiftungen.
Schweiz.med.Wschr. 101, 84 (1971)

44. Index Merck
Hrsg.: E.Merck, Darmstadt, 9.Auflage (1968)

45. Joyce,M.:
Ocular damage caused by paraquat.
Brit.J.Ophthal. 53, 688 (1969)

46. Kalbfleisch,H.:
Morphologische Befunde bei Paraquatvergiftung des Menschen.
Zbl.allg.Path.path.Anat. 113, 257 (1970)

47. Kerr,F., Patel,A.R., Scott,P.D.R. and Tompsett,S.L.:
Paraquat poisoning treated by forced diuresis.
Brit.med.J. 1968 II, 290

48. Köhler,K.H.:
Ärztliche Behandlung beim Selbstmordversuch: Eine kritische Studie.
Dtsch.med.Wschr. 97, 5 (1972)

49. Kramer,P., Quellhorst,E., Horenkamp,J. und Scheler,F.:
Dialysance und prozentuale Elimination verschiedener Herzglykoside während der Hämo- und Peritonealdialyse
Klin.Wschr. 50, 609 (1972)

50. Lanzinger,G., Ritz,E., Franz,H.E., Kuhn,H.M. und Klein,H.:
Akute interstitielle Lungenfibrose bei Paraquat-vergiftung.
Münch.med.Wschr. 116, 944 (1969)

51. Ludewig,R. und Lohs,K.:
Akute Vergiftungen.
4. Auflage, Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart (1974)

52. Maher,J.E. and Schreiner,G.E.:
The dialysis of poisons and drugs.
Trans.Am.Soc.Artif.int.Organs 14, 440 (1968)

53. Malone,J.D.G., Carmody,M., Keogh,B. and O'Dwyer,W.F.:
Paraquat poisoning - a review of nineteen cases.
J.Irish med.Ass. 64, 59 (1971)

54. Marcus,F.I., Kapadia,G.J. and Kapadia,G.G.:
The metabolism of digoxin in normal subjects.
J.Pharmacol.exp.Ther. 145, 203 (1964)

55. Masterson,J.G. and Roche,W.J.:
Fatal paraquat poisoning.
J.Irish med.Ass. 63, 24 (1970)

56. Matthew,H., Logan,A., Woodruff,M.F.A. and Heard,B.:
Paraquat poisoning - lung transplantation.
Brit.med.J. 1968 III, 759

57. Matthew,H., Wright,N., Robson,J.S., Fleney,D.C., Brown,S.S., Heard,B.E., Honsley,E., Swan,A.A.B., Kennedy,W.P.V., Donald,K.W., Hardy,J.R. and Prescott,L.F.:
Paraquat poisoning: Clinicopathological conference.
Scot.med.J. 16, 407 (1971)

58. McKean,W.I.:
Recovery from paraquat poisoning.
Brit.med.J. 1968 II, 292

59. Medd,R.K. and Widdop,B.:
Treatment of experimental drug intoxication in dogs by haemodialysis and haemoperfusion.
Proc.Europ.Soc.for Artif.Organs, Berlin (1974)

60. Mickleson,K.N.P. and Fulton,D.B.:
Paraquat poisoning treated by a replacement blood transfusion.
New Zeald.med.J. 74, 26 (1971)

61. Moeschlin,S.:
Klinik und Therapie der Vergiftungen.
5.Aufl., Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1972)

62. Mourin,K.A.:
Paraquat poisoning.
Brit.med.J. 1967 IV, 486

63. Nienhaus,E. und Ehrenfeld,M.:
Zur Pathogenese der Lungenerkrankung durch Paraquat.
Beitr.Path. 142, 244 (1971)

64. Oreopoulos,D.G., Soyannwo,M.A., Sinniah,R., Fenton,S.S.A., McGeown,M.G. and Bruce,J.H.:
Acute renal failure in case of a paraquat poisoning.
Brit.med.J. 1968 I, 749

65. Rosenbaum,J.L., Ronquillo,E. and Argyres,S.N.:
Column hemoperfusion and hemodialysis techniques to treat barbiturate intoxication in dogs.
J.Albert Einstein Med.Center 16, 67 (1968)

66. Rosenbaum,J.L., Winsten,S., Kramer,M.S., Moros,J. and Raja,R.:
Resin hemoperfusion in the treatment of drug intoxication.
Trans.Am.Soc.Artif.int.Organs 16, 132 (1970)

67. Rosenbaum,J.L., Kramer,M.S., Raja,R. and Boreyko,Ch.:
Resin hemoperfusion: a new treatment for acute drug intoxication.
New Engl.med.J. 284, 874 (1971)

68. Schreiner,G.E. and Teehan,B.P.:
Dialysis of poisons and drugs - annual review.
Trans.Am.Soc.Artif.int.Organs 17, 513 (1971)

69. Schubert,R. und Staudacher,H.L.:
Erfahrungen an einer zentralisierten Entgiftungsstation.
Dtsch.med.Wschr. 92, 386 (1967)

70. Seldinger,S.L.:
Catheter replacement of needle in percutaneous arteriography new technique.
Acta radiol.(Stockh.) 39, 368 (1953)

71. Seyffarth,G.:
Giftindex. Dialyse und Hämoperfusion bei Vergiftungen.
Hrsg.: Fresenius-Stiftung, Bad Homburg

72. Shaldon,S., Chiandussi,L. and Higgs,B.:
Haemodialysis by percutaneous catheterisation of femoral artery and vein with regional heparinisation.
Lancet 1961 II, 857

73. Sieberth,H.G.:
Hämodialysebehandlung bei Vergiftungen.
Wiederbelebung - Organersatz - Intensivmedizin.
Suppl. 1, 105 (1971)

74. Staudacher,H.L.:
Suizidale Intoxikationen.
Ärztl.Praxis 23, 510 (1970)

75. Stokes,D.M. and Walker,D.A.:
Paraquat toxicity.
Brit.med.J. 1970 III, 462

76. Swan,A.A.B.:
Paraquat poisoning.
Brit.med.J. 1967 IV, 551

77. Tilling,W.:
Paraquat-Intoxikation.
Dtsch.med.Wschr. 93, 2439 (1968)

78. Tompsett,S.L.:
Paraquat poisoning.
Acta pharmacol.(Kbh.) 28, 346 (1970)

79. Trautmann,A.:
Die Dialyse von Arzneimitteln und Giften.
Med.Klin. 43, 44, 45, 46 (Teil 1-4, 1972)

80. Vale,J.A. and Goulding,R.:
The use of an acrylic hydrogel coated charcoal haemoperfusion system in the treatment of severely poisoned patients.
Proc.Europ.Soc.for Artif.Organs, Berlin (1974)

81. Weidenbach,J.:
Vergiftung mit Paraquat.
Dtsch.med.Wschr. 94, 545 (1968)

82. Wirth,W., Hecht,G. und Gloxhuber,Ch.:
Toxikologie Fibel.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1971)

83. Yatzidis,H.:
A convenient haemoperfusion micro-apparatus over charcoal for the treatment of endogenous and exogenous intoxication.
Proc.Europ.Dialysis Transplant Assoc. 1, 83 (1964)

84. Yatzidis,H.:
The use of ion exchange resins and charcoal in acute barbiturate poisoning.
In: H.Matthew: Acute barbiturate poisoning.
Excerpta Medica, Amsterdam (1971)

L e b e n s l a u f

Familienname:	WEYDT
Vornamen:	Brigitte Anna Maria
Geburtsdatum:	19. Februar 1953
Geburtsort:	Würzburg
Vater:	Wilhelm WEYDT, geboren am 17. März 1922 in Würzburg
Mutter:	Irmgard WEYDT geborene Vill, geboren am 11. November 1919 in Würzburg
Volksschule:	Schillerschule in Würzburg, Herbst 1959 - Sommer 1963
Gymnasium:	St.-Ursula-Schule in Würzburg, Neusprachliches Mädchengymnasium der Ursulinen, Herbst 1963 - Sommer 1972
Reifeprüfung:	Zeugnis vom 23. Juni 1972
Studium:	Universität Würzburg, Naturwissenschaftliche Fakultät, Studienfach "Physik", Wintersemester 1972/73 Universität Würzburg, Medizinische Fakultät, Sommersemester 1973 - Sommersemester 1979
Ärztliche Vorprüfung:	21. März 1975 (Zeugnis vom 11. April 1975)
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung:	30. März 1976 (Zeugnis vom 21. April 1976)
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung:	17. März 1978 (Zeugnis vom 5. April 1978)
Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung:	a) Schriftlicher Teil am 15. Oktober 1979 b) Mündlicher Teil am 25. Oktober 1979 (Zeugnis vom 30. Oktober 1979)

Würzburg, 15. Februar 1980

Brigitte Weydt

(Brigitte Weydt)